

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert LÉON

Né le 20 Septembre 1904 à Salonique (Grèce)

Contribution à l'étude
du
Substratum anatomo-pathologique
de la crise d'asthme

A propos d'un cas d'asthme mortel

Président : M. Fernand BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1935

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert LÉON

Né le 20 Septembre 1904 à Salonique (Grèce)

Contribution à l'étude du **Substratum anatomo-pathologique** **de la crise d'asthme**

A propos d'un cas d'asthme mortel

Président : M. Fernand BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies du système nerveux	H. CLAUDE.
Clinique des maladies infectieuses.....	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	PROUST.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGENT.
Clinique propédeutique.....	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Urologie.....	FEY.
Parasitologie.....	GALLIARD.
Bactériologie.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Pathologie chirurgicale.....	GAYET.
Physiologie.....	GIROUD.
Histologie.....	HAGUENAU.
Pathologie médicale.....	HALPHEN.
Oto-rhino-laryngologie.....	HAZARD.
Pharmacologie.....	HUGUENIN.
Anatomie pathologique.....	JOANNON.
Hygiène.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique.....	LACOMME.
Obstétrique.....	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE Guy.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-LUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Physiologie.....	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SÈNEQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique.....	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.
Hydrologie.....	BESANÇON Justin.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGRAVE.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Physiologie.....	CHAÏLLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAIRE.
Physique.....	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	FREY.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON FRERE

A MA FEMME

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Fernand Bezançon

*Faible hommage de ma très
grande admiration.*

A MON MAITRE

M. le Docteur CELICE

*Qui m'a témoigné tant d'intérêt
et de bonté.*

*Hommage de mon très respec-
tueux et très affectueux att'a-
chement.*

A MON MAITRE

M. le Docteur GUEULLETTE

*Faible témoignage de ma pro-
fonde reconnaissance pour la
bienveillance toute particuliè-
re qu'il a bien voulu me mon-
trer.*

A MES MAITRES

STAGE :

M. le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

M. le Professeur BEZANÇON

EXTERNAT :

M. le Docteur HEUYER.

M. le Docteur AMEUILLE.

M. le Docteur RAVAUT (*in memoriam*).

M. le Professeur LABBE

M. le Docteur HOUDART

M. le Docteur THIERY.

M. le Docteur FAROY.

M. le Docteur CELICE.

M. le Professeur COUVELAIRE.

M. le Docteur LE MEE.

A M. le Docteur DELARUE.

INTRODUCTION

La mort dans l'asthme est tardive, et l'aphorisme de Trousseau « l'asthme est un brevet de longue vie » n'a guère été démenti.

Les constatations anatomiques faites chez ces vieux asthmatiques a montré des lésions très importantes parmi lesquelles il a été impossible de délimiter celles qui relèvent vraiment du syndrome asthmatique.

Or il est exceptionnel d'observer la mort au cours des premières crises d'asthme.

« C'est un fait remarquable, disent MM. Bezançon et I. de Jong qu'un syndrome aussi impressionnant dans ces attaques graves, n'aboutisse jamais à la mort ».

Les constatations anatomo-pathologiques permettent d'étudier les lésions provoquées dans les bronches et dans le parenchyme pulmonaire par la crise d'asthme sont donc très rares.

Mais pour être absolument exceptionnelles de telles constatations ont pu cependant être faites : il a été donné à certains auteurs d'observer des cas de mort au cours d'une crise d'asthme nettement caractérisée.

Des observations ont donc été publiées.

Mais parmi ces publications certaines sont sujettes à discussion et d'autres à éliminer d'emblée. Plusieurs en effet ne relatent pas des faits typiques et il s'agit souvent de toute autre affection; si l'asthme leur est associé les constatations anatomiques relèvent plutôt de cette affection concomitante.

Le nombre des cas publiés paraît assez élevé :

27 cas en Amérique.

12 cas en Allemagne.

3 cas en France.

1 cas en Angleterre.

2 cas en Italie.

En tout 45 cas dont il convient d'en éliminer un grand nombre.

Il nous a semblé intéressant de reprendre et de grouper toutes ces publications à la faveur d'un fait d'observation qu'il nous a été permis d'étudier grâce à l'obligeance de Messieurs Brulé, Hillemand et Delarue.

Cette observation apporte peut-être une nouvelle contribution à l'étude de faits encore rarement observés : et les constatations anatomo pathologiques méritent aussi d'être mises en parallèle avec ce que nous savons du mécanisme physio-pathologique de la crise d'asthme.

Au cours de notre exposé nous verrons donc :

1° L'observation personnelle avec l'étude anatomo-pathologique détaillée.

2° Les observations qui nous paraissent les plus typiques parmi celles publiées jusqu'ici.

3° Les lésions essentielles constatées et leur signification.

4° Les déductions pratiques que l'on peut faire de ces constatations.

5° Et enfin nous tenterons une mise en parallèle des lésions observées avec ce que l'on sait du mécanisme physio pathologique de la crise d'asthme.

DOCUMENTATION ANATOMO CLINIQUE PERSONNELLE.

L'observation suivante a servi de base à notre étude. Il s'agit de Mme. P..... domestique, âgée de 45 ans, qui entre dans le service de Monsieur Brulé, à l'hôpital Tenon, le 27 Novembre 1933 au cours d'une crise d'asthme.

Le début de l'affection remonte à deux ans environ (Février 1932). La première crise est apparue dans des conditions bien spéciales puisqu'elle est survenue quelques jours après une électrocution de quelques secondes (courant de 220 volts, pas de perte de connaissance).

Depuis sont survenus un certain nombre d'accès de plus en plus rapprochés.

A la fin de la crise la malade rejette une expectoration mousseuse où elle n'aurait remarqué aucun caractère particulier. Depuis, amaigrissement atteignant 30 kilos.

Dans les antécédents héréditaires et personnels on ne trouve rien d'autre que des polypes nasaux découverts à l'âge de 6 ans et non traités.

A son arrivée, la malade est en pleine crise d'asthme typique, le thorax dilaté, en inspiration forcée, le rythme respiratoire ralenti, l'expiration prolongée, bruyante, active.

A l'examen on trouve une sonorité exagérée de tout le thorax avec quelques râles sibilants et une respiration du type emphysémateux. On remarque en outre que ses jugulaires sont gonflées et qu'il existe une cyanose légère. Mais pas de fièvre, pouls régulier, cœur normal, Tension artérielle 13/7.

Une injection d'évatmine amène une sédation rapide des symptômes observés.

L'examen complet fait le lendemain ne montre que quelques signes de bronchite. Le crachoir renferme une expectoration mousseuse d'aspect banal contenant de nombreux eosinophiles. L'examen oto-rhino-laryngologique montre de petits polypes nasaux avec dégénérescence polypoides des cornets moyens.

Le lendemain de son entrée la crise d'asthme se reproduit et cède encore à l'évatmine et à l'éphédrine.

A ces deux crises succède un mois de repos. Mais le 28 décembre commence une attaque qui va durer près de un mois, en dépit de l'évatmine, de l'éphédrine et de la pneumogéine qu'elle reçoit quotidiennement. L'attaque prend fin dans la deuxième quinzaine de Janvier. Entre temps un traitement auto-hémothérapie a été constitué. On profite de l'accalmie pour faire enlever les polypes nasaux. Mais tous ces traitements n'empêchent pas le retour des crises d'asthme. Vers le milieu du mois de Mars survient un épisode

pulmonaire aigu qui rétrocede d'ailleurs rapidement. Mais il persiste d'une manière constante un peu de dyspnée, quelque ronchus et sibilances disséminés. De sorte que la gêne respiratoire associée a un certain degré de sclérose du myocarde finit par entraîner en Mai un peu de défaillance cardiaque qui regresse grâce au traitement tonicardiaque. En juin une nouvelle attaque d'asthme prolongée se complique de congestion pulmonaire et d'hyposystolie. Ces phénomènes cèdent encore au traitement et les mois suivants l'état de la malade paraît inchangé.

Il y a une dyspnée permanente légère sur laquelle viennent se greffer des crises dyspnéiques dont les unes sont de l'asthme typique, alors que d'autres sont modifiées par l'apparition d'une tachycardie qui rappelle plutôt le pseudo asthme des cardiaques.

On institue, en fin Septembre, un traitement radiothérapique qui ne paraît guère modifier l'évolution de la maladie. (Cette thérapeutique prend fin en octobre).

Le 6 Novembre Mme. P.... fait une crise d'asthme en tout comparable à celles qu'elle a déjà présentées. Une injection d'évatomine est suivie d'une vaso constriction généralisée avec sensation d'angoisse. La tension artérielle est à 18/8 alors qu'elle s'était maintenue autour de 13/7.

La dyspnée ne s'arrête pas. L'aspect de la femme est impressionnant; elle est pale, les traits tirés, les narines battantes, la respiration bruyante et difficile.

Elle meurt dans le coma au bout de quelques heures malgré toutes les thérapeutiques.

AUTOPSIE et EXAMENS HISTOLOGIQUES

PRATIQUÉS PAR M. J. DELARUE.

A L'AUTOPSIE pratiquée 26 heures après la mort.

Les deux poumons libres d'adhérences pleurales sont d'aspect presque normal et ne présentent extérieurement que des lésions fort discrètes.

La coloration en est uniformément gris rosé.

La consistance et la densité en sont à peu près partout la même et ce n'est que de manière discrète que se manifestent, à la partie postérieure du lobe inférieur des phénomènes de stase agonique ou cadavérique.

Sous le feuillet pleural se voit un réseau d'anthracose dessinant en certaines régions et surtout à la base un emphysème cortical très modéré.

Des ganglions anthracosiques, gros comme des noisettes se voient aux deux hiles.

A la coupe le parenchyme pulmonaire crie un peu sous le couteau, il n'est infiltré ni de sérosités œdémateuses, ni de sang.

Sur la tranche de section qui est à peu près sèche et sur laquelle ne s'observe nul foyer d'hépatisation ou de splénisation, les arborations broncho-vasculaires apparaissent avec une particulière netteté.

En maints endroits, surtout au lobe supérieur et dans la région juxta hilaire, les cloisons interlobaires dessinent une véritable mosaïque d'autant plus nettement visible que le parenchyme pulmonaire est le siège d'un emphysème d'ailleurs discret décelable aussi bien à la tranche de section qu'à la corticalité.

Mais si les coupes vertico frontales des poumons ne montrent que des lésions macroscopiques discrètes, elles permettent en revanche de déceler des modifications bronchiques très frappantes qui réalisent véritablement toute l'individualité anatomo-pathologique de ce cas.

Vus sur les tranches de section du poumon en coupe longitudinale ou transversale, les canaux bronchiques apparaissent en effet remplis d'une substance grise blanchâtre, translucide, assez homogène qui se moule sur les parois des conduits aériens.

Les bronches souches, droite et gauche et certaines bronches lobaires, n'en sont pas complètement obstruées tandis que toutes les autres ont leur lumière complètement oblitérées.

L'examen du poumon à la loupe permet de constater ce fait dans les plus fines ramifications bronchiques et acineuses que l'intégrité relative du parenchyme pulmonaire permet d'identifier parfaitement à côté de l'artériole pulmonaire satellite. Par dissection et coupe longitudinale du pédicule bronchique, à partir du hile, on peut constater que l'obstruction bronchique n'est pas segmentaire; elle est continue et intéresse toute la longueur du conduit aérien.

Après une dissection prudente nous avons pu extraire une partie de ces moules bronchiques, très fragiles et en étudier grossièrement les propriétés physiques et chimiques.

Ils ne se dissolvent pas dans l'eau mais s'y dissolvent en partie pour réaliser des formations spiralées tout à fait caractéristiques; le séjour dans l'eau bouillante n'en modifie que très légèrement la consistance et la coloration; l'adjonction de potasse et de soude même en petite quantité suffit à provoquer une rapide dissolution. Dans le formol à 10 %, ces moules bronchiques durcissent rapidement, sont rendus inattaquables par les acides et les bases et deviennent blancs et opaques, en sorte que l'obstruction des bronches est devenue beaucoup plus apparente et beaucoup plus frappante après fixation de la tranche de section des poumons.

Déjà ces caractères suffisent à nous faire penser que ces moules bronchiques ne sont pas constitués par de la fibrine, mais, comme nous le montrera péremptoirement l'examen histologique, par du mucus.

A ces constatations concernant les poumons et les bronches se résument à peu près toutes les lésions que nous ayons pu trouver à l'autopsie de notre malade.

Nous n'avons pu déceler dans aucun autre viscère, ni aucun autre appareil d'anomalies macroscopiques qui méritent d'être notées.

Le cœur est de volume normal. Le foie, les reins, la rate, sont également normaux et dépourvus de stase. Seule la surrénale gauche nous est apparue un

peu volumineuse; disons tout de suite que l'examen histologique que nous en avons fait ne nous a pas révélé de lésions de cet organe.

L'étude histologique de ce cas a porté sur divers fragments prélevés en de multiples régions des deux poumons, en sorte que nous avons pu étudier les bronches de tous les calibres. Il a porté aussi sur la trachée, sur les bronches souches et les ganglions adjacents.

Sur les coupes histologiques du parenchyme pulmonaire comme à l'examen macroscopique que nous en avons fait, les lésions bronchiques sont les plus frappantes.

Il est tout d'abord un premier fait qui nous semble intéressant à noter, c'est que le calibre de toutes les bronches paraît augmenté. Le voisinage des artères pulmonaires permet de se rendre compte de cette dilatation considérable des conduits aériens.

La charpente musculo-conjonctive en est très amincie, au point qu'elle est réduite à l'épaisseur d'une seule fibre musculaire, et que la charpente élastique n'est plus visible; elle présente un aspect très différent de celui qu'elle a le plus souvent sur les coupes de poumons atteints de divers processus pathologiques ou les tuniques musculaires de toutes les bronches sont épaissies du fait sans doute de la contraction musculaire expliquant l'aspect plissé du chorion et du revêtement épithélial.

Cette augmentation du calibre des bronches, aussi bien des bronches acineuses lobulaires et cartilagi-

neuses que des bronches souches, cet amincissement de la paroi musculaire assez inattendu à l'autopsie d'un sujet mort en crise d'asthme est pour nous le témoin histologique d'une véritable asystolie bronchique et d'une disparition du tonus musculaire de la paroi.

La lumière de toutes les bronches ainsi dilatées, visibles sur les coupes, apparaît complètement oblitérée par une substance amorphe que les diverses colorations nous montrent être du mucus à l'état pur, ainsi que l'examen macroscopique nous avait déjà permis de nous en convaincre. Dépourvus complètement des affinités tinctoriales de la fibrine, violemment colorés par le mucicarmin de Mayer, ces *bouchons mucineux intrabronchiques* présentent un aspect stratifié, feuilleté, très particulier.

Formant parfois de larges nappes homogènes, le mucus, surtout dans les plus petites bronches a le plus souvent une disposition spirale, enroulée très caractéristique qui reproduit très exactement le « *Wirbelstellung* » de Curschmann, Mönskeberg et Marchand.

Les interstices qui séparent ces strates concentriques sont occupées par des éléments cellulaires plus ou moins nucléés qui prennent avec les alignements qu'ils forment, la même organisation spirallée. Ces cellules sont toutes ou presque toutes chargées de granulation eosinophiles.

Nous n'avons pu voir sur nos coupes, dans ces moules de cristaux de Charcot-Leyden, mais nous ne pou-

vons tirer de cet examen aucune conclusion, car nous avons omis de faire l'étude microscopique des moules bronchiques entre lame et lamelle, à l'état frais, condition que l'on sait indispensable à la mise en évidence de ces formations.

L'étude du revêtement épithélial de la bronche, explique aisément la genèse des bouchons mucineux intra-bronchiques. Ceux-ci sont bien l'effet d'une hyper-sécrétion intense, massive de l'épithélium bronchique. Les cellules cylindriques qui le constituent sont clarifiées, gonflées, transformées en une volumineuse boule de mucus. Le noyau cellulaire étiré, allongé, persiste quelque temps à la périphérie de celle-ci jusqu'à ce que détachées de la paroi bronchique, les cellules toutes entières transformées viennent prendre part à la constitution du bouchon central. Ces modifications réalisent l'image d'une sécrétion holocrine et semblent bien témoigner des modifications brusques des habitudes sécrétoires de l'épithélium bronchique capable normalement d'une sécrétion mérocrine. Le caractère précipité de cette hypercrinie si intense se retrouve aussi dans l'absence de cellules cubiques de remplacement sous les cellules cylindriques mucipares. Il semble que toutes les couches épithéliales de revêtement bronchique aient été rapidement et successivement utilisées dans le processus en cause, aient fondu dans leur rapide transformation muqueuse comme des vagues successives.

C'est dans cette hypothèse basée sur l'étude du revêtement épithélial que nous trouvons l'explication

de la disposition spiralée des strates concentriques des bouchons mucineux intrabonchiques.

Cette hypercrinie intense n'est pas seulement l'apanage de l'épithélium de revêtement, on l'observe avec une égale intensité dans les glandes annexes de grosses bronches cartilagineuses, dont les acinis sont élargis, remplis d'une sécrétion muqueuse dans laquelle on ne retrouve qu'avec peine quelques vestiges d'un revêtement épithélial.

Le canal excréteur de ces glandes est obstrué par la sécrétion.

La paroi de la bronche est surtout l'adventice conjonctif, sont le siège de phénomènes congestifs parfois intenses. Des vaisseaux dilatés et gorgés de sang s'y observent. Ce sont pour la plupart des capillaires

L'artère bronchique bien visible dans les bronches de gros calibre apparaît au contraire, chose *a priori* assez curieuse, d'un calibre réduit et vide de sang. L'étude de l'adventice des bronches permet surtout de constater un fait qui avec l'hypersecretion monstrueuse de l'épithélium bronchique suffit à donner aux lésions observées ici toute leur individualité.

C'est une *eosinophilie locale* dont la coloration des coupes par le Giemsa, ou le colorant de Feuillé, permet d'apprécier le caractère massif.

Tous les éléments cellulaires de l'adventice ont leur corps cytoplasmique chargé de granulations éosinophiles. C'est dire que la plupart des cellules éosinophiles sont des éléments mononuclées ayant la morphologie d'histiocytes, ou de plasmocytes ou de lym-

phoblastes, ou même la forme allongée de différenciation fibroblastique.

Dans les cellules de l'épithélium encore visibles et non occupées totalement par la sécrétion muqueuse intra-cellulaire, s'observent également des granulations acidophiles. Nulle part, sauf peut-être au voisinage des cellules épithéliales en voie de lyse par hypersécrétion ne se voient, sur nos coupes, de granulations éosinophiles libres, ce qui semble montrer une fois de plus que le genèse des grains oxyphiles est bien un phénomène exclusivement cytoplasmique et que la constatation faite souvent dans les crachats des asthmatiques de granulations libres est un témoin de lyse cellulaire.

Fait important qui constituerait s'il en était besoin, une nouvelle preuve péremptoire de l'origine histiogène locale de cette éosinophilie tissulaire massive, les vaisseaux pourtant dilatés et congestionnés qui cheminent dans l'adventice des bronches ont leur lumière complètement et partout dépourvues de cellules oxyphiles.

L'éosinophilie s'observe dans la paroi de toutes les bronches, quel que soit leur calibre, elle nous a semblé plus importante, de caractère plus massif, plus exclusif dans la paroi des bronches de petit calibre, des bronchioles acineuses surtout.

Le parenchyme pulmonaire lui-même, peut être relativement peu atteint, il n'en est pas moins le siège d'altérations discrètes qui méritent d'être signalées.

Nulle part nous n'avons observé de lésions exsudatives ou diapédétiques intra-alvéolaires. Ce sont des altérations exclusivement interstitielles consistant en congestion des veines périlobulaires et des capillaires interalvéolaires, en élargissement hyperplasique des cloisons interacineuses, ou au contraire en un emphyseme atrophique, parcellaire, localisé.

Ces altérations interstitielles présentent ici comme toujours une topographie acineuse ou lobulaire, en sorte que l'on observe souvent au voisinage l'un de l'autre un acinus dont les parois interalvéolaires sont démesurément hypertrophiées et un acinus emphysémateux.

Fait notable, nulle part dans les parois alvéolaires ou dans ces cloisons interacineuses nous n'avons observé de cellules éosinophiles. L'éosinophilie tissulaire est, dans notre cas un processus péribronchique. Pas tout à fait cependant, car nous avons pu le constater aussi et d'une manière assez inattendue dans les ganglions. Ceux-ci sont parsemés d'amas anthracosiques remaniés par un réticulum plus ou moins dense, et par une riche vascularisation capillaire. De place en place, en plein tissu lymphoïde s'observent des îlots parfois très abondants de cellules éosinophiles.

RÉSUMÉ

Trois ordres de lésions fondamentales caractérisent en somme ce cas :

- 1). — Une hypercrinie bronchique intense, généra-

trice d'oblitération du conduit aérien par des bouchons muqueux.

2). — Une éosinophilie locale considérable de la paroi bronchique, absente dans le parenchyme pulmonaire, observée aussi dans les ganglions trachéo-bronchiques.

3). — Enfin des lésions hyperplasiques interstitielles du parenchyme pulmonaire et peut-être préexistantes mais en pleine activité, en sorte qu'elles forment un tout inséparable des phénomènes relatés plus haut.

LES OBSERVATIONS QUI NOUS PARAISSENT
LES PLUS TYPIQUES
PARMI CELLES PUBLIÉES JUSQU'ICI

Considérons maintenant la place que prend notre observation parmi les faits déjà publiés.

Si nous nous en tenons à l'ordre chronologique, les cas typiques décrits comme tels sont tout à fait récents. (Ne nous intéressent naturellement, que les cas de mort avec autopsie).

C'est en 1898 et en 1904 qu'étaient publiées les observations classiques de Fränkel et en 1923 (la première en France), celle de MM. Lemierre, Léon Kinberg et Levesque.

Antérieurement il nous semble que c'est dans le groupe hétérogène des « Bronchites pseudo membraneuses chroniques » qu'ont dû être englobés des cas d'asthme authentique ainsi que nous le fait supposer l'observation de Huchard publiée en 1895 sous le nom de bronchite pseudo-membraneuse ou mieux muco-membraneuse.

Il s'agissait d'une malade qui dans des accès de suffocation rendait par expectoration de petites masses polypeuses d'un blanc laiteux représentant plus ou moins complètement le moule de l'arbre bronchique.

L'examen histo-chimique de ces moules les montre « de structure concentrique, de consistance assez ferme, comme élastique, sans trace de canal central. On y distingue un stroma sans caractères particuliers et sans structure et dans ce stroma un grand nombre de cellules rondes, très rapprochées les unes des autres. Ces cellules se colorent mal; elles ne contiennent plus de noyau visible, mais offrent un aspect réfringent comme les organes necrobiosés atteints de dégénérescence graisseuse ou hyaline. »

Il est possible qu'il s'agisse là, comme le font remarquer MM. Lemierre, Léon Kinberg et Levesque, d'éosinophiles et par conséquent d'un cas d'asthme non identifié.

Le manque de renseignements ne nous permet pas de classer l'observation ultérieure, 1903, de Dalché et Hallion, ni celle plus récente, 1909, de Josué et Paillard.

D'ailleurs pour ces auteurs il s'agit de bronchite pseudo-membraneuse et non d'asthme.

Le premier qui a rattaché des faits anatomiques à la crise d'asthme est certainement Leyden, en 1886. Il trouva dans les petites bronches de petites masses de mucus qui à l'expression sortaient sous forme de petits bouchons blancs verdâtres qui ne contenaient ni cristaux, ni fibrine.

Une coupe de poumon durci dans l'alcool, montrait dans quelques alvéoles élargis des masses grenues avec un très grand nombre de cellules.

Dans le sein des petites bronches on voyait une couche dure et granuleuse, rétrécissant plus ou moins la lumière et fortement adhérente à la paroi.

Comme on le voit, la description est bien succincte et il s'agissait d'une malade morte d'asystolie.

L'observation de Berkart, publiée en 1889, est non moins critiquable, puisqu'il s'agissait aussi d'une malade morte d'asystolie avec œdème important, stase et en plus albuminurie et dégénérescence amyloïde des viscères.

A l'autopsie, le cœur était gros, dilaté.

Dans les deux bronches principales, gauche et droite, il a trouvé un corps cylindrique brunâtre, de consistance fragile, qui était essentiellement constitué par l'épithélium cylindrique desquamé.

La paroi dépourvue de l'épithélium, montrait des formations polypeuses avec une ulcération très importante, assez profonde pour atteindre le cartilage.

Contenance très riche en leucocytes, streptocoques et staphylocoques.

Dans beaucoup de bronches dilatées on trouve des formations fibrineuses avec spirales et cristaux.

Les cellules épithéliales sont allongées en fuseau.

Comme on le voit, il ne s'agit pas là, d'asthme mortel, et il est certain que la plupart des modifications constatées sont de nature cadavérique.

A. Schmidt, en 1892, publie un cas mortel où il s'agissait d'un cancer primitif du poumon. Mais la mort était survenue au cours d'une crise d'asthme typique à laquelle a succédé un état de collapsus.

A l'autopsie on trouve un cancer dont l'origine est à la bronche principale du lobe supérieur gauche.

Les bronches de ce calibre étaient remplies de mucus ainsi que le lobe supérieur droit.

Dans les lobes inférieurs, le mucus n'existait que près du hile.

Schmidt a prouvé que le contenu des bronches ainsi que les spirales étaient du mucus dont l'origine se trouvait dans les glandes à mucus de la paroi.

Par ailleurs il existait des modifications inflammatoires intenses avec pus dans les lobes inférieurs.

Il s'agit là d'un remplissage des bronches par la sténose due au cancer bien plus qu'un processus asthmatique.

L'auteur lui-même reconnaît cette observation « insatisfaisante par bien des côtés ».

Fraenkel publie deux cas, dont le deuxième plus étudié est resté la première observation classique d'asthme mortel.

Le premier cas 1898 :

Il s'agissait d'un homme de 63 ans, rhumatisant et gouteux, avec accès d'asthme fréquents. Il était de plus asystolique. La mort survint dans un accès dyspneïque particulièrement intense.

A l'autopsie : emphysème pulmonaire très accentué et lumière bronchique remplie en partie par du mucus dense.

Puis il étudie presque exclusivement la desquamation des cellules bronchiques et ne parle pas d'éosinophiles.

Le deuxième cas, beaucoup plus intéressant, a été publié en 1904.

C'était un homme de 58 ans, qui avait des accès d'asthme presque quotidiennement, avec spirales et cristaux de Charcot-Leyden dans les crachats.

Les crises étaient subintrantes, le malade entre à l'hôpital où il succombe 36 heures après un accès dyspnéique particulièrement violent.

A l'autopsie, les bronches sont remplies de masses grisâtres muqueuses, souvent sous forme de spirales, encombrant les moyennes et les petites bronches.

A la périphérie de ces bouchons muqueux on trouve des éosinophiles.

A la coupe des petites bronches, les lésions sont plus nettes. Les cellules à cils vibratiles sont extrêmement hypertrophiées, surtout en longueur, les noyaux de ces cellules sont bien conservés. De ces cellules on voit sortir des masses de mucus adhérentes aux corps cellulaires. Beaucoup de ces cellules étaient détachées de la paroi, libres et alors aplaties, étirées en fuseau, avec des prolongements en fouet, en filament onduleux.

Comme autres lésions, il a noté encore l'hyperhémie des vaisseaux de la paroi bronchique amenant de petites hémorragies de cette paroi. Enfin dans cette paroi, Fränkel signale des amas de leucocytes en majorité éosinophiles et beaucoup de ces éosinophiles étaient à un seul noyau.

Il existait de même dans la lumière des bronches, des amas d'éosinophiles avec quelques cristaux tout autour.

Cette observation est bien la première à montrer les altérations caractéristiques de l'asthme : mucus, éosinophilie, hypercrinie. Elle reste l'observation type classique et nous devons remarquer dès maintenant à quel point elle est superposable à notre cas.

P.-V. Jizierski relate deux cas en 1906.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de 63 ans, qui en 1900 était pris de dyspnée, algies précordiales, toux. La mort est survenue après deux jours de pneumonie droite.

Dans les bronches du poumon non infiltré on trouva du mucus avec des cellules, dont quelques leucocytes.

éosinophiles. Pas de fibrine. L'épithélium bronchique était assez bien conservé mais infiltré de cellules rondes.

Dans le deuxième cas, c'était une femme de 46 ans, qui depuis 12 ans souffrait de dyspnée d'effort avec cyanose. Elle meurt subitement dans un accès de dyspnée. Dans les deux cavités pleurales, liquide abondant. Poumons très emphysémateux. Dans les bronches, de petits bouchons muqueux.

A la coupe, forte infiltration du tissu avec cellules rondes et nombreux éosinophiles.

Dans la lumière, cellules épithéliales filiformes.

L'épithélium était plus ou moins intact.

On ne peut retenir ces deux observations ou la mort et les constatations anatomiques paraissent relever en partie d'autres affections que de l'asthme.

A.-G. Ellis relate par contre en 1908, un cas bien plus typique, mais où l'asthme est associé à l'asystolie.

Le malade, un cocher de 27 ans, soigné depuis un an pour asthme avec tachycardie accentuée, entre le 2 avril 1907, en pleine crise dyspnéique.

L'accès qui durait depuis plusieurs jours, s'atténua le lendemain, mais le soir, collapsus et mort.

A l'autopsie : emphysème pulmonaire, avec bronchite suppurée, bronchiolite exsudative.

En plus, hypertrophie du ventricule gauche et dilatation du ventricule droit. Des petites bronches du lobe inférieur sortait du pus et du liquide séro-purulent.

Des bouchons muqueux, longs de 2 à 3 centimètres, sortaient des nombreuses bronchioles.

L'examen microscopique montrait du mucus faiblement granuleux avec rares polynucléaires dont quelques éosinophiles, épithélium adhérent avec rares cellules desquamées.

Dans quelques bronches on voit des spirales.

Dans une bronche plus grosse on trouve des cellules épithéliales desquamées, allongées parmi des cellules normales avec de nombreux éosinophiles. Mais pas de cristaux.

La paroi des bronches était fortement infiltrée de leucocytes de mono et polynucléaires dont quelques-uns étaient éosinophiles.

Le cas de Mœnckeberg, publié en 1909, est tout à fait analogue au précédent.

Il s'agit d'un malade de 27 ans, asthmatique et qui présentait de l'insuffisance cardiaque, avec œdème pulmonaire chronique. La mort était survenue dans le coma au milieu de phénomènes congestifs graves et de dyspnée croissante.

Le début remontait à 3 ans et demi, date à laquelle il avait eu des troubles asthmatiques passagers.

Il avait de la dyspnée continue, exagérée par les efforts et survenant aussi par accès.

Dans l'expectoration rejetée au cours de ces accès d'étouffement, on trouve des spirales et de nombreux éosinophiles.

Des examens du sang montraient aussi des poussées d'éosinophilie.

Anatomiquement on trouva une symphyse pleurale bilatérale avec hypertrophie et dilatation du cœur et des alvéoles souvent pleines d'œdèmes.

En outre les bronches grosses, moyennes et petites étaient obstruées plus ou moins complètement par des bouchons muqueux.

Le parenchyme pulmonaire est très hyperhémie, les alvéoles dilatés, vides pour la plupart, pleines parfois de liquide d'œdème, de sang et de cellules pigmentaires.

Les cloisons alvéolaires étaient infiltrées de cellules rondes surtout éosinophiles. Les bronchioles étaient ou avec épithélium bien conservé ou remplies de cellules desquamées.

Dans la paroi des bronches plus grosses on trouvera de petits cryptes sous forme de diverticules dans lesquelles débouchent les glandes muqueuses turgescents.

Les cellules épithéliales étaient très allongées la plupart du temps filiformes en partie desquamées.

Entre les cellules épithéliales, les cristaux de Charcot Leyden, les cellules rondes on voyait de nombreux éosinophiles mono et polynucléés.

La paroi des bronches plus grosses, était fortement infiltrée de cellules rondes et d'éosinophiles.

La couche musculaire des bronches était contractée, la muqueuse contractée. Les plis étaient couverts par un épithélium stratifié sans couche cornée.

Cette observation est intéressante à plusieurs chefs :

Malgré l'insuffisance cardiaque nette, les constatations anatomo-pathologiques citées relèvent certainement de l'asthme et concordent assez avec notre observation.

Mais nous nous trouvons en parfaite contradiction dans l'état des bronches.

Alors qu'ici la couche musculaire est contractée ainsi que la muqueuse, faisant penser à un rétrécissement du calibre, nous avons constaté au contraire une dilatation très marquée, une espèce d'asystolie bronchique.

Nous reviendrons ultérieurement sur cette contradiction.

Marchand F. publie en 1916 et 1918 trois cas d'asthme mortel dont deux sont particulièrement intéressants.

Premier cas. — Il s'agit d'une femme de 53 ans admise dans un accès de dyspnée pénible avec cyanose.

Sa mère serait morte d'asthme.

Elle même asthmatique depuis sa 30^e année.

Depuis six semaines elle est dans un accès d'asthme dont les crises surviennent la nuit.

Dans les crachats muqueux très abondants on trouve des spirales isolées, de nombreux éosinophiles.

Dans le sang; 12.600 leucocytes avec 12 % d'éosinophiles.

15 jours après son admission elle est prise d'un violent accès de dyspnée et la mort se produit dans le collapsus au bout de deux heures.

L'autopsie montre que les petites bronches et les bronchioles sont obstruées par de mucus nettement strié, pauvre en cellules. Ce contenu est le produit de sécrétion des cellules cylindriques de la paroi auquel s'ajoute dans les grosses bronches la sécrétion des glandes à mucus.

La transformation des cellules épithéliales ciliées en cellules muqueuses est le plus accentué dans la muqueuse des fosses nasales.

On ne voit ni desquamation par transformation muqueuse ni un allongement des cellules cylindriques encore conservées.

Cette quantité abondante de mucus s'expliquant pour Marchand par une modification quantitative et peut-être qualitative de la sécrétion normale. Dans les bronchioles et les petites bronches on trouve des filaments centraux entourés de gaines muqueuses qui font des tourbillons.

De plus on constate un emphysème pulmonaire très marqué.

Dans le mucus on trouve des cellules épithéliales alvéolaires dégénérées, des leucocytes polynucléaires des cellules éosinophiles et quelques mastzellen isolés, ces cellules sont plus nombreuses dans les grosses bronches que dans les petites.

Les parois des bronches sont infiltrées surtout celles des bronches moyennes par quelques lymphocytes et de nombreux éosinophiles.

Dans les petites bronches plus de lymphocytes que d'éosinophiles.

C'est dans la muqueuse des cornets nasaux qu'on trouve le plus d'éosinophiles.

Ces cellules ne sont guère augmentées dans le sang tandis que dans la rate et dans la moelle osseuse il y aurait de nombreux mononucléaires éosinophiles.

Le deuxième cas. a trait à une femme de 45 ans morte le jour de son arrivée et à l'examen somatique de laquelle on trouve du muco-pus et des éosinophiles.

Mais la coexistence de grosses lésions ulcéreuses surajoutées que Marchand attribue à une infection par le bacille diphtérique font plutôt penser à une origine infectieuse des crises de dyspnée qui ont abouti à la mort, qu'à des crises d'asthme.

Le troisième cas beaucoup plus instructif a été publié en 1918.

Il s'agissait d'un homme de 48 ans ayant présenté plusieurs accès de dyspnée asthmatique et après un accès violent est survenu un collapsus croissant qui a abouti à la mort.

Dans les crachats rares au début, très abondants après on trouvait de nombreux éosinophiles et après quelques heures des cristaux de Charcot Leyden, mais pas de spirales.

Dans le sang lymphocytose à 30 % avec exagération des éosinophiles dont la valeur absolue a pu passer de 160 à 360 voir même à 750 par millimètre cube avant la mort.

L'injection d'adrenaline provoque une décharge éosinophilique dans le sang.

A l'autopsie mêmes constatations macroscopiques.

Miscroscopiquement l'examen de la sécrétion de la trachée et des grosses bronches à l'état frais montrait des cristaux n'ayant pas la forme de ceux de Charcot Leyden et après coloration la présence d'éosinophiles en très grand nombre.

La muqueuse nasale présente une infiltration éosinophilique intense, l'épithélium est épaissi bourré d'éosinophiles dont l'abondance en certains endroits le rend méconnaissable.

Dans la muqueuse du sinus maxillaire même, Marchand trouve une infiltration éosinophilique.

La trachée et les bronches principales ont leurs parois infiltrées et les éosinophiles forment de petits groupes dans les espaces intercellulaires, stase sanguine avec beaucoup de leucocytes.

Les bronches secondaires ont leur lumière plus ou moins obstruée, près du hile on voit des sécrétions muqueuses adhérentes à la paroi. L'épithélium est desquamé. Les alvéoles sont élargis, les parois amincies avec stase sanguine tout autour.

Ces deux observations minutieusement étudiées, peuvent à quelques différences près être calquées sur la nôtre.

Il y a identité presque absolue dans les constatations anatomo-pathologiques, même hypersécrétion muqueuse, même infiltration intense par les éosinophi-

les, même relâchement apparent des parois bronchiques.

Seule l'interprétation des faits diffère, interprétation de la formation des spirales, de l'origine de l'éosinophilie locale ou générale, interprétations sur lesquelles nous nous étendrons ultérieurement.

Walter Dehner en 1927 relate deux observations d'asthme mortel.

Observations qui peuvent être calquées sur les précédents avec comme constatations principales les moules bronchiques et l'abondante infiltration éosinophilique.

Cas de MM. Lemierre, Leon Kindberg et Jean Levesque 1923.

Le malade âgé de 58 ans, sans histoire asthmatique ni anaphylactique antérieure, est pris brusquement le 29 Mars 1922 d'un accès de dyspnée intense s'accompagnant de quintes de toux qui ramènent une expectoration qui a l'aspect de vermicelle cuit. Le repos n'amène pas de sédation.

Cet état dure six semaines; puis après quelques jours de repos, reprend sous forme de crise de dyspnée paroxystique qui se termine par le rejet d'expectoration ayant toujours le même aspect.

Le malade entre à l'hôpital Andral le 24 Juin dans un état de dyspnée autant inspiratoire qu'expiratoire avec tirage, cyanose, etc....

Le 24, 25 et 26 Juin surviennent des crises de dyspnée paroxystiques, d'aspect dramatique qui cèdent néanmoins à l'évamine mais surtout à la morphine (2 cgr.).

La mort survient dans un accès particulièrement intense 3 mois après le début.

Autopsie. Les deux poumons sont turgescents quelques adhérences plèvre droite. A la coupe « toutes les bronches et bronchioles sont obstruées de véritables moules concrets, d'aspect gélatineux de coloration blanc verdâtre. »

Par pression il sort des filaments visqueux longs de 6 à 7 centimètres ayant l'aspect de vermicelle.

Ces moules se prolongent dans les plus grosses bronches et les bouchent complètement.

Du mucus gluant, difficile à décoller se trouve aussi à la partie inférieure de la trachée et remonte vers la partie supérieure.

Au niveau du larynx peu de mucus.

L'examen des moules bronchiques à l'état frais montre : de très nombreuses cellules à grosses granulations arrondies et réfringentes, d'innombrables cristaux de Charcot Leyden.

Après coloration : nombreux globules blancs éosinophiles.

Examen histologique.

Au petit grossissement : les grosses bronches sont complètement obstruées par un bouchon sans structure nette plus ou moins semé de cellules.

Au fort grossissement : une zone périphérique presque incolore faite de filaments de mucus contenant des cellules épithéliales qui sont comme collées à ces filaments de mucus.

Des leucocytes pour une grande part éosinophiles infiltrés entre les assises épithéliales.

Une zone centrale où le mucus forme des tourbillons spiroïdes. Dans l'interstice des lamelles muqueuses concentriques des files de leucocytes pour la plupart éosinophiles à gros noyau vésiculeux bilobé ainsi que quelques mononucléaires et quelques cellules à poussière.

Le chorion de la muqueuse, la couche musculieuse sont infiltrés de leucocytes dont un grand nombre sont éosinophiles.

En dehors de la musculieuse, hyperhémie intense, infiltration cellulaire très marquée avec par endroits prédominance d'éosinophiles. Autour des glandes bronchiques, même infiltration, même prédominance.

Cette observation, la première publiée en France, est on le voit identique sur bien des points avec la nôtre.

On y trouve la même allure clinique, les mêmes constatations anatomo-pathologiques essentielles.

C'est l'observation type de celles que nous retiendrons avec le seul regret que certains détails d'hypertrophie ou d'atrophie de la musculature bronchique n'aient pas été notés.

Antoniazzi F. en 1933 publie aussi un cas d'asthme mortel avec autopsie.

Il s'agissait d'une femme de 38 ans, asthmatique depuis une année, mais ayant du coryza spasmodique depuis l'âge de 18 ans, dont les crises sont devenues de plus en plus intenses, prolongées, fréquentes jusqu'à devenir subintrantes.

Le traitement multiple perd de plus en plus son action malgré ses doses élevées (adrenaline 15 cc. par jour).

Meurt après un coma de quelques heures.

Autopsie : Les poumons sont gros, emphysémateux, surtout aux sommets et aux bords.

A la coupe, le parenchyme est partout congestionné avec alvéoles tantôt vides, tantôt remplies d'œdème.

Les 80 % des bronches secondaires jusqu'aux ultimes ramifications sont obstruées par de longs bouchons de mucus gélatineux, denses qu'on peut extraire sous forme de vermicelles longs de 6/7 cms.

Les grosses bronches et la trachée sont tapissées de nappes muqueuses.

L'examen des otypes montre sur toute la hauteur, des polynucléaires éosinophiles, qui sans réaliser des rapports spéciaux sont répartis de l'épithélium de revêtement aux stratifications les plus profondes. Fréquemment au milieu des polynucléaires on reconnaît quelques mononucléaires.

Rarement au milieu d'eux quelques lymphocytes.

En certains endroits les éosinophiles sont si nombreux qu'ils forment des amas sans interposition d'autres cellules.

Les éléments fixes du tissu conjonctif et les cellules de l'adventice ne montrent aucun signe d'activité de prolifération ou de métaplasie myéloïde.

D'autre part on ne découvre nulle part des formes de transition entre ces cellules et les éosinophiles décrits.

De plus très loin des vaisseaux ils ont tous les caractères de parfaite maturité.

En d'autres termes il n'apparaît pas de signes pouvant faire penser à une genèse locale des éosinophiles en question.

Les grosses bronches ont leur revêtement épithélial exfolié presque en totalité, ramassé dans la lumière, aggloméré par du mucus.

La muqueuse est tuméfiée, infiltrée d'éléments cellulaires en majorité éosinophiles. La tunique semble normale, mais est filtrée de nombreux éosinophiles.

Hors de la musculuse, dans le tissu conjonctif, on voit des éosinophiles en très grande abondance.

Les glandes à mucus sont pleines de sécrétion et en grande activité mucipare. Le tissu conjonctif environnant est aussi bourré d'éosinophiles.

Les bronches de 2° et de 3° ordre sont obstruées dans l'immense majorité par des bouchons muqueux souvent disposés en spirales, infiltrées de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, cellules cylindriques desquamées et cristaux de Charcot Leyden.

La muqueuse, la tunique musculaire, les tissus environnants présentent le même aspect que les grosses bronches.

Parenchyme pulmonaire :

Les alvéoles sont très dilatés, souvent vides, souvent pleins de liquide d'œdème, de cellules épithéliales desquamées, de quelques éosinophiles.

Voici une observation d'asthme mortel typique où les constatations sont calquées sur les nôtres, mais donnent lieu à une interprétation absolument opposée.

Nous reprendrons plus loin une vue d'ensemble des trouvailles anatomiques et nous discuterons leur interprétation.

Dans la même année, J. L. Riopelle publie dans les *Annales d'Anatomie pathologique* le cas d'une femme de 62 ans, admise en pleine crise d'asthme.

Début trois ans avant et, depuis, sept attaques d'intensité croissante.

L'adrénaline, l'évartmine, la morphine ne la soulagent que partiellement. Elle meurt quatre jours après son arrivée dans un état d'asphyxie.

Autopsie 3 heures après le décès.

Examen macroscopique : Poumons turgescents faisant saillie hors de la cage thoracique. Pas d'épanchement pleural.

Quelques adhérences aux deux sommets.

Parenchyme pulmonaire mollasse et élastique.

Pas de foyer d'hépatisation, ni de splénisation.

Surface de section : grisâtre, sèche, dessin aréolaire délicat. Quelques bronches de moyen calibre sont vides, la plupart des autres sont obstruées, distendues par des moules hyalins, de consistance ferme qui font saillie en « tête de cou » hors de la bronche.

Examen histologique : la plèvre est normale. Les poumons : parenchyme formé d'alvéoles presque partout dilatés. Les cloisons interaréolaires sont amincies, mais ni atrophiées, ni perforées. Comme seule différence à l'aspect d'un poumon atteint d'emphysème aigu alvéolaire, on observe ça et là des amas d'une substance colorable en rouge vif par le mucicarmin de Mayer.

Ce mucus injecte tout ou une partie des bronchioles terminales et des acinis pulmonaires.

La colonne fluide apparaît terminée par un ménisque concave tendu à l'orifice de la bronchiole, ou accroché aux bourrelets alvéolaires.

Ces masses muqueuses ne contiennent qu'un petit nombre d'éléments cellulaires : leucocytes éosinophiles, cellules alvéolaires desquamées. Cette desquamation épithéliale constitue la seule réaction d'irritation des parois limitrophes et ne s'accompagne pas de dilatation du réseau sanguin sous-jacent.

Les bronches : La lumière bronchique et son contenu : Certaines bronches vides de sécrétion présentent une lumière étoilée ou festonnée de calibre normal. Nulle part on ne note de contraction spasmodique. Presque partout

les bronches apparaissent encombrées de mucus. Mucus qui encombre plus ou moins l'orifice et arrive le plus souvent à l'obstruer complètement. Quelquefois la lumière élargie nettement par le mucus qui les « injecte à force ». Ce mucus se présente sous forme de « bouchons muqueux » tantôt homogène, tantôt feuilleté, comme formés par une série d'appositions successives. Plusieurs sont concentrés par une spirale de Curschmann.

Au sein de ces masses muqueuses, une étude attentive permet de discerner des éléments cellulaires épars, ou rangés en file ou groupés en amas. Ils sont plus nombreux à la périphérie qu'au centre.

A peine existante au niveau des alvéoles ou des petites bronches, cette infiltration cellulaire croît en abondance à mesure qu'on remonte les voies respiratoires.

Elle est constituée en majorité de polynucléaires éosinophiles, mêlés de macrophages chargés de grains anthracosiques et de cellules épithéliales peu nombreuses, arrondies ou étirées en fuseau.

On observe aussi par endroits des plaques de substances albuminoïdes que la présence de cellules épithéliales encore reconnaissables rattache à une desquamation de l'épithélium.

Notons enfin qu'en raison de la technique employée (fixation, inclusion à la paraffine) on ne constate nulle part de cristaux de Charcot-Leyden. On n'observe pas non plus les moules qui devraient persister après leur dissolution.

L'épithélium bronchique partout intact et continu, repose sur une basale nettement épaissie, d'aspect hyalin. Il est infiltré de nombreux polynucléaires en voie de migration. La richesse en cellules mucipares est extraordinaire.

Au premier coup d'œil sur les coupes colorées au muci

carmin, certaines assises de cellules superficielles donnent l'impression d'une véritable « *nappe sécrétante* » formées uniquement de grosses cellules gonflées de mucus, pourvus d'un noyau rejeté à la base.

Un examen plus minutieux permet de découvrir, masquées par la rougeur du mucus environnant, des cellules plus sombres, étroites, en forme de sablier, garnies à leur sommet d'une touffe de cils. Malgré l'intensité du processus, la transformation mucipare ne va pas jusqu'à abolir la disposition normale et l'épithélium reste toujours mixte.

L'importance de cette hypergenèse des cellules muqueuses diffère suivant les segments de l'arbre bronchique. Elle reste sensiblement proportionnelle à la répartition normale des cellules. Nulle dans les bronchioles terminales, elle augmente au niveau approximatif des bronches sus lobulaires. Sa distribution est par ailleurs indépendante de l'état très variable de la paroi sous jacente, en particulier de l'intensité de son infiltration. Aussi suggère-t-elle l'idée d'une stimulation sécrétoire d'ordre neuro vasculaire, plutôt que d'ordre irritatif, et purement local.

La paroi bronchique, modérément hyperhémisée, renferme divers éléments cellulaires éosinophiles poly ou mononucléés lymphocytes, plasmocytes et rares mastzellen. Peu prononcée au niveau des bronchioles, la congestion et l'infiltration augmentent avec le calibre des bronches. Un examen minutieux ne nous y révèle pas d'autres altérations. On ne constate ni atrophie, ni hypergenèse élastique.

Il n'existe pas non plus d'hypertrophie musculaire appréciable. Les glandes séro muqueuses intra-pariétales sont en pleine activité sécrétoire, mais on n'y observe pas l'hypertrophie décrite et figurée par quelques auteurs.

Dans ce cas, le deuxième publié en France, étudié dans ses moindres détails, on retrouve les constatations identiques aux nôtres.

Outre le mucus, l'éosinophilie intense, l'auteur insiste particulièrement sur la dilatation des parois bronchiques, des cavités alvéolaires et l'absence d'hypertrophie musculaire.

Il interprète cette dilatation comme un effet des efforts respiratoires ou le mucus pénètre de haut en bas en « injectant les cavités bronchiques à force » et les dilatat, alors qu'il nous a paru être non pas un fait dynamique, mais un relâchement des parois, une véritable asystolie musculaire.

G. Corradini et C. Perogaro ont publié tout dernièrement un cas d'asthme mortel en février 1934.

La malade, âgée de 57 ans, au bout d'un an de crises d'asthme, meurt d'asphyxie au cours d'un paroxysme dyspnéique.

Autopsie : Les poumons sont cyanosés, augmentés de volume, contenant du liquide hématiques, les bronches épaissies sont recouvertes de mucus. Le myocarde est couleur feuille morte.

Histologiquement, il y a des signes d'inflammation chronique des bronches avec desquamation de l'épithélium. Le mucus est très abondant; il existe un épaississement de la basale.

A noter, fait important, une hypertrophie de la tunique musculaire. L'infiltration éosinophilique est intense. La même infiltration éosinophilique est retrouvée au niveau des polypes nasaux, de la muqueuse intestinale et de la rate.

Nous reviendrons plus loin sur ces constatations.

Enfin H.-M. Hubert et C.G. Warner relatent dans le J.A.M.A. du 27 avril 1935 un dernier cas d'asthme mortel.

Il s'agissait d'une femme de 69 ans, atteinte de néphrite chronique et de crises d'asthme, morte au cours d'une crise de dyspnée intense.

Dans les constatations anatomiques, outre les bouchons muqueux qui obstruent les lumières des bronches, l'infiltration éosinophilique intense, il insiste tout particulièrement sur l'hypertrophie de la musculature bronchique, venant ainsi confirmer les idées de Huber et Kœssler sur l'hypothèse de la contracture bronchique, reliquat du broncho-spasme.

LES LÉSIONS ESSENTIELLES CONSTATÉES ET LEUR SIGNIFICATION

Telles sont les observations les plus typiques que nous offre la bibliographie de cette affection.

Nous voyons que le nombre s'en est réduit à dix-neuf.

Mais parmi celles-ci, plusieurs sont encore discutables du fait de l'existence de lésions, souvent considérables, qui ne peuvent être attribuées au processus asthmatique.

Ainsi les malades de Leyden, de Berkart, le premier cas de Fränkel, celui de Mœnckeberg, sont des asystoliques emphysémateux avec œdème pulmonaire.

Le premier malade de Jesierski est mort le deuxième jour d'une pneumonie, et le second était un asystolique emphysémateux avec œdème et stase généralisée.

Dans l'observation de Ellis il s'agissait d'une insuffisance cardiaque avec suppuration pulmonaire, et dans celle de Schmidt, d'un malade atteint d'un cancer du poumon.

Le deuxième cas de Marchand est aussi à éliminer, puisqu'il existait à l'autopsie des lésions ulcéreuses

profondes attribuées par l'auteur à une infection par le bacille diphtérique.

Nous voyons donc que les observations pures de cas de mort au cours d'une crise d'asthme se réduisent en tout à huit en comptant la nôtre.

Pour si réduites en nombre qu'elles soient, ces observations restent les plus importantes, car plus récentes et mieux étudiées.

Nous retenons donc :

le deuxième cas de Frænkel qui est le premier en date

les premier et troisième cas de Marchand

le cas d'Antoniazzi

celui de Corradini et Perogaro

et surtout

celui de MM. Lemierre, L. Kindberg et Levesque

et celui de J.-L. Riopelle.

Cas qui concordent parfaitement tant au point de vue clinique qu'anatomique, aussi bien entre eux qu'avec le nôtre.

Si nous les mettons en parallèle, nous voyons qu'il s'agit, en général, d'asthme à début tardif, à évolution courte.

Le 2^e cas de Marchand a débuté à 45 ans et a duré 4 mois.

Le 3^e cas de Marchand a débuté à 48 ans et a duré 2 ans.

Celui d'Antoniazzi a début à 38 ans et a duré 1 an.

Celui de Corradini et Perogaro a début à 57 ans et a duré 1 an.

Celui de MM. Lemierre, L. Kindberg et Levesque a débuté à 58 ans et a duré 3 mois.

Celui de J.-L. Riopelle a débuté à 59 ans et a duré 3 ans.

Celui de MM. Brulé, Hillemand et J. Delarue, a débuté à 45 ans et a duré 2 ans.

Par leurs aspects cliniques, ces observations sont tout à fait superposables :

Les crises dyspnéiques étaient intenses, violentes, prolongées. L'attaque au lieu de durer le maximum classique de dix jours, se prolonge pendant un mois, six semaines et plus.

La mort survient en général après une crise dyspnéique et paraît être due à l'asphxie comme on le déduit des constatations anatomiques et comme Marchand l'a prouvé. (Son malade ayant présenté pendant les dernières heures un état qui lui semblait être toxique, il fit l'examen du sang post mortem et trouva ainsi unene asphxie par CO₂).

Peut-on prévoir d'après l'allure clinique, une telle évolution ?

La présence de moules bronchiques dans les crachats n'est pas si exceptionnelle et on la voit dans des asthmes à évolution normale. Les accès prolongés ne peuvent pas non plus être un élément de pronostic, l'état de mal asthmatique étant si fréquent.

Le début tardif peut-être, mais l'évolution fatale est si exceptionnelle, qu'il ne nous paraît pas possible de la prévoir.

Le traitement par l'adrenaline, l'ovatmine, souverain au début, devient inopérant à mesure qu'on s'approche des derniers jours. Dans ces derniers jours, les malades ne sont plus soulagés que partiellement par cette médication, malgré les doses élevées. Antoniazzi a injecté à son malade les derniers jours, jusqu'à 15 cc. par jour de solution d'adrénaline, soit isolée, soit associée à d'autres médicaments, sans obtenir de soulagement net.

Dans notre observation, les thérapeutiques tentées : désensibilisation générale par l'auto-hémo-thérapie, l'action sur l'épine nasale possible par l'ablation des polypes, radiothérapie, etc., n'ont eu aucune influence sur son évolution. Et fait intéressant, l'injection d'évatmine du dernier jour, loin de la soulager, provoque une vasoconstriction généralisée.

MM. Lemierre, L. Kindberg et Levesque, n'obtiennent de cédation la veille de la mort, que par l'adjonction à l'évatmine de deux ctg. de morphine.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ces faits à propos de l'interprétation physio-pathologique de la mort au cours de la crise d'asthme.

Anatomiquement, dans toutes ces observations, les lésions essentielles sont identiques et calquées sur celles que nous avons constatées.

Les bronches sont en grande majorité bouchées par des masses muqueuses.

Ces bouchons mucineux contiennent des éosinophiles plus nombreux à la périphérie qu'au centre et souvent situés entre les strates concentriques des spirales de Curschmann, comme nous les avons observés.

L'épithélium de revêtement présente de profondes modifications : les cellules ciliées sont hypertrophiées et desquamées.

Les cellules caliciformes, les glandes à mucus sont en grande activité mucipare.

Enfin on constate une hyperhémie des vaisseaux de la paroi et surtout une infiltration intense du tissu péribronchique par les cellules éosinophiles.

Ces faits sont particulièrement marqués dans notre observation :

L'hypercrinie est si intense, qu'elle va jusqu'à s'accompagner d'une sécrétion holocrine. Elle suffit à expliquer l'oblitération des bronches par le mucus.

Quand à la formation spiralée, elle serait pour certains auteurs, le résultat des contractions bronchiques. Mais M. Riopelle a judicieusement fait remarquer que ces spirales sont plutôt le fait d'appositions successives de mucus.

En effet, il apparaît d'après nos constatations que cette disposition est due à l'utilisation successive des couches épithéliales de revêtement bronchique dans le processus de sécrétion muqueuse holocrine si intense que nous avons observé.

Le fait, d'ailleurs, fréquemment cité de la disposition des éosinophiles à la suite les uns des autres entre ces strates concentriques, vient encore donner un appui à une telle hypothèse.

L'infiltration éosinophilique a été observée par tous les auteurs : elle atteint tout l'arbre bronchique et est plus marquée à mesure qu'on s'élève dans les voies respiratoires.

La muqueuse nasale, les polypes surtout, lorsqu'ils existent, en sont infiltrés. Marchand en a trouvé jusque dans la muqueuse du sinus maxillaire.

On les trouve dans la muqueuse, la musculieuse, l'adventice, et dans la lumière bronchique.

Mais l'origine locale d'une telle éosinophilie n'a pas paru évidente à tous les auteurs :

Antoniazzi n'ayant observé localement que des cellules éosinophiles ayant les caractères de parfaite maturité; et, n'ayant vu, d'autre part dans les éléments fixes de l'adventice, aucun signe de prolifération ni aucune forme de transition, nie l'origine locale d'une telle éosinophilie.

De même Marchand, qui, outre ces constatations a trouvé de nombreux éosinophiles mononucléés dans la rate et la moëlle osseuse sans qu'il y eut d'éosinophilie sanguine.

Ces faits sont en contradiction absolue avec ceux que nous avons observés :

En effet, dans notre cas, comme nous l'avons dit plus haut, tous les éléments cellulaires de l'adventice avaient leur corps protoplasmiques chargés de granulations éosinophiles : éléments mononucléés ayant la morphologie d'histiocytes, ou de plasmocytes, ou même la forme allongée de différenciation fibroblastique.

On observait également des granulations oxyphiles dans les cellules de l'épithélium. Mais nulle part, sauf dans la lumière bronchique, on ne voyait de granulations éosinophiles libres, ce qui montre une fois de

plus, que leur genèse est bien un phénomène exclusivement cytoplasmique.

Nous notons encore ce fait important, que les vaisseaux, pourtant dilatés et congestionnés qui cheminaient dans l'adventice des bronches avaient leur lumière complètement dépourvue de cellules oxyphiles.

Nous rapprochons de ce dernier fait les constatations de Marchand, citées plus haut, qui loin d'être un argument négatif, vient appuyer la théorie de l'origine histiogène locale.

A ces deux faits essentiels on peut y ajouter des modifications du parenchyme pulmonaire, variable selon les auteurs et qui tiennent sans doute aux lésions antérieures sur lesquelles s'est greffé l'asthme, ou à l'évolution du processus, ou encore aux lésions contingentes apparues depuis le début du syndrome asthmatique.

Ainsi on constate souvent de l'emphysème, de la sclérose pulmonaire, et cette dilatation de tout l'arbre aérien que nous avons discutée à propos de l'observation de M. J.-L. Riopelle.

Les déductions pratiques à tirer de ces constatations se résument à la signification de l'expectoration des asthmatiques.

Car, mucus, en nappe ou en spirale, éosinophiles, cellules épithéliales desquamées qui se trouvent dans la lumière bronchique, sont constamment mis en évidence dans les crachats de ces malades.

En effet à leur examen on voit :

des cellules épithéliales

des éosinophiles polynucléaires, gros et petits

des éosinophiles mononucléés

soit simples,

soit à noyau excentrique comme les plasmocytes,

soit de forme allongée comme les fibroblastes,

parfois des granulations éosinophiles isolées.

En résumé, toutes les caractéristiques constatées par nous et relatées dans l'examen histologique.

Ces faits viennent prouver la véracité de l'affirmation de M. F. Bezançon, disant que « le crachat de l'asthmatique est une véritable biopsie de la lésion bronchique ».

Nous essaierons maintenant d'interpréter les lésions observées avec ce que l'on sait du mécanisme physiopathologique de la crise d'asthme, à la faveur des derniers travaux présentés au congrès de l'asthme par MM. Abrami, E. Bernard, Danielopolu.

Classiquement, la crise d'asthme est considérée comme la conséquence d'un broncho-spasme diffus, le plus souvent même généralisé, qui, par la menace d'asphyxie qu'il provoque, déclanche automatiquement la mise en action des centres inspireurs dont l'hypertonie explique le caractère expiratoire de la dyspnée.

Ce broncho-spasme est dû à l'hypérexcitation du vague que de multiples expériences viennent prouver :

Ainsi physiologiquement, on sait que l'excitation du bout central du pneumogastrique provoque un tétanos diaphragmatique, réflexe que la section des nerfs phréniques supprime.

L'excitation du bout périphérique produit le spasme des bronches.

Quoique Clerf n'ait pas constaté de bronchospasme à la bronchoscopie, nous sommes obligés de laisser ce rôle au pneumogastrique, car mis en évidence par plusieurs autres faits.

Ainsi, on a constaté à la suite de blessure du vague un véritable asthme traumatique (Lœper, Daydé).

On sait par ailleurs, que certaines compressions mé-
ciastinales englobant le pneumogastrique, ont pu pro-
voquer des dyspnées à type asthmatiforme. (Harvier
et Bariety, Villaret).

Des preuves expérimentales ont en outre été don-
nées par Garrelon et Santenoise, qui ont montré que :

L'action bronchoconstrictive est exagérée par les
substances qui augmentent l'excitabilité du vague,

action qui est atténuée par les paralysants du vague,
comme l'atropine; ou les excitants du Sympathique,
comme l'adrénaline.

Mais ce bronchospasme n'est pas tout :

La crise d'asthme est en réalité faite d'une dyspnée
qui peut être attribuée à ce bronchospasme et à ce
que certains auteurs (Abrami), appellent un emphy-
seme aigu compensateur.

A cette phase sèche succède une phase humide, qui
paraît être sous l'influence du sympathique dont on
connaît le rôle vaso-dilatateur et surtout le rôle vaso-
moteur. C'est de lui que relève cette hypersécrétion
bronchique qui caractérise l'asthme humide.

La crise d'asthme se résume donc (Sergent) dans
la succession de deux phases, la première, caracté-
risée par le spasme, serait une phase de vagotonie,
phase sèche, motrice, la seconde, où se manifeste l'hy-
persécrétion, phase sécrétoire ou apparaissent les cra-
chats muqueux et les éosinophiles, serait due à l'hy-
persympathicotonie.

Ceci explique l'action remarquable de l'adrenaline, qui, sympathicotonique au premier chef, vient inhiber l'action du pneumogastrique.

Or les constatations anatomiques semblent ici contradictoires.

Certains auteurs, comme Mœnckeberg, Huber et Kœssler, et tout récemment, Corradini et Perogaro, et Huber et Warner, ont vu à l'autopsie, soit une hypertrophie musculaire, soit une contraction musculaire avec une muqueuse plissée.

D'autres comme Marchand, Antoniazzi, MM. Lemierre, L. Kindberg et Levesque, n'ont rien signalé de particulier ou la trouvent normale.

Riopelle trouve de la dilatation bronchique sans modification de la musculature;

Alors que dans notre cas, non seulement les bronches sont dilatées, mais la charpente musculo conjonctive est très amincie, réduite à une seule fibre et la charpente élastique n'est plus visible.

Comment interpréter ces faits en apparence opposés ?

Peut-on penser qu'aux deux phases de la crise d'asthme correspondraient deux phases anatomiques ?

Existerait-il une immobilisation dans le bronchospasme qui expliqueraient les constatations anatomiques en contracture, et une phase de relâchement, de véritable asystolie bronchique, comme nous l'avons constaté ?

La chose est possible. Dans les cas où la musculature a un aspect normal, ce ne serait que secondaire, et du au relâchement cadavérique.

Quant au mécanisme de la mort, il paraît, évidemment être dû à l'asphixie consécutive à l'oblitération des bronches par le mucus.

Envisager ce mécanisme à l'aide des constatations anatomiques et de ce que nous savons de la physiopathologie de la crise serait assez osé.

Cependant il apparaît que tout se passe comme si la réaction sécrétoire contemporaine de la cessation du broncho-spasme dépassait en quelque sorte son « but ».

Qui accuser de cette extraordinaire hypercrinie, sinon le sympathique qui régit la phase sécrétoire ?

Y aurait-il hypersympathicotonie ou un dérèglement complet du mécanisme régulateur du système nerveux végétatif ?

Dans tous les cas on conçoit, dans ces asthmes mortels les déploables effets de l'adrénaline, modératrice du broncho-spasme hypersympathicotonie. Il nous semble que la morphine ou l'éserine seraient plus indiquées.

CONCLUSIONS

Les faits observés nous permettent d'affirmer :

1) Que le substratum anatomo-pathologique de la crise d'asthme se résume :

En un état congestif de la muqueuse avec hypercrinie très marquée,
en une desquamation épithéliale,
et en une infiltration éosinophilique intense de tout l'arbre bronchique.

2) Que cette éosinophilie à une origine locale certaine.

3) Que les crachats des asthmatiques sont un véritable « décalque de la lésion bronchique ».

Vu : le Président de thèse, Vu : le Doyen de la Faculté,

M. BEZANÇON

M. ROUSSY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER (H.-L.). — Asthme bronchial, pathologie et traitement. Ed. Léa et Febiger, Philadelphie, 1928.
- ANTONIAZZI (E.). — Un caso mortale d'asma bronchiale. *Il policlinico, sez-médica*, 1^{er} juin 1933.
- BOUGHTON (T.-H.). — Anaphylactic death in asthmatics. *J.I.A.M.A.*, dic. 1919.
- BERKART (J.-B.). — The Pathol, a treatmen of the so colled nervous asthma ed Humphry Milfort, Londres, 1916.
- BEZANÇON (E.) et DE JONG (I.). — *Bul. et mém. Société méd. des hôpitaux de Paris*, 6 mai 1910. Traité de l'examen des crachats. Ed. Masson, 1913.
- BEZANÇON (F.) et DE JONG (I.). — *Bul. et mém. Société méd.* l'asthme, ses équivalents et ses parentés morbides. *Ann. de Méd.*, t. 27, 1930, p. 204.
- BEZANÇON (F.). — L'éosinophilie sputaire dans l'asthme, *Revue Belge, Soc. Méd.*, t. 3, 1931, p. 513.
- BRULÉ (M.) HILLEMAND (P.) DELARUE (J.) et (A.) NETTER
Un nouveau cas de mort au cours d'une crise d'asthme *Com. à la société médicale des Hôpitaux*, séance du 31 Mai 1935.

- BRULÉ (M) HILLEMAND (P.). DELARUE (I.) et LÉON (A.) — à propos d'un cas d'asthme mortel. *Société anatomique de Paris*, 6 juin 1935.
- CESARIS-DEMEL (A.). — Sulla bronchite fibrinosa essenziale. *Giorn. della Reale, Acad. de Méd. de Torino*. vol. VI, fasc. 7, 1900.
- CHAUFFARD. — Contribution à l'étude de la pathogénie des moules bronchiques. *Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 1903, p. 1.106.
- CLOETTA. — Path. expérimentale et thérapeutique de l'asthme. *Arch. F. exp. Path. et Pharmac.*, 1913, t. 73, p. 233.
- COOKE (R.). — Éosinophilie in nfective asthma; indication of its allergic nature. *Ann. J.M. Sc.* CLXXXIII, 1932, p. 309.
- CORRADINI (G.) et PEROGARO (C.). — Rivista di clinica Medica, 15-18 fév. 1934.
- JONG DE (I.) et ROMIEU (M.). — Cristaux de Charcot-Leyden et éosinophiles. *Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 1^{er} déc. 1923, p. 55.
- DALCHE et HALLION. — *Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 23 octobre 1903, p. 1.106.
- DALMA-PALMA (M.). — Valeur diagnostique de l'éosinophilie dans les formes de l'asthe. *Minerva Médica*, n° 19, 1930.
- ELLENGER. — Physio pathologie et pharmacologie de l'asthme bronchique. *Klin Wochenschrift*, 13 juin 1930.
- DEHNER (W.). — Beitrag Zur Pathologie des Asthma Bronchiale. *Klin Woch.*, t. 6, n° 30, 1927, p. 1.412.

- ELLIS. — The Pathological anatomy of bronchial asthma.
The américain Jour. of Méd., 1908, t. 136, p. 407.
- FARCHINBAUER (H.). — Wien. *Arch. fur Méd.*, t. 4, 1922,
p. 349.
- FRUGONI et ANCONA. — L'asthma Bronchiale. *Ed. Unio-
ne typographica editrice Torinèse*, Torino 1927.
- FRUCONI. — Problemi di ipersensibilita in clinica. *Réfor-
ma Médica*, n° 16, 1927.
- FRAENKEL (A.). — Zur Pathol. Anat. des Bronchial
Asthma. *Zeitschr. f. Klin Méd.*, 1898, t. 35, p. 559.
- Zur Pathol. des Bronchial Asthma. *Deut. Méd.
Woch.*, 1900, t. 17, p. 269.
- HARKAVY (J.). — Observation on Fatal Bronchial Asthma.
J. of Allergy, 1930, p. 136.
- HEINECKE et DEUTCHMANN. — La conduite des globules
blancs pendant l'attaque d'asthme. *Munich. Méd.
Woch.*, t. 53, 1906.
- HALLION (L.). — Sur la physiologie normale et patholo-
gique des muscles bronchiques. *Arch. Méd. Chirur-
gicale de l'appareil respiratoire*, janvier 1929.
- HUCHARD. — Bronchite muco-membraneuse chronique
primitive. *Journal des praticiens*, 1895, t. 2, p. 117.
- HUBER et KESSLEER. — The pathology of bronchial asth-
ma. *Arch of Int. Med.* 1922 N° 15 p. 689.
- KESSLER et MOODY. — Etiology of chronic bronchitis.
With spécial considération of those forms associa-
ted with Br. asthma *J. A. M. A.* Vol. 64, 27 mars
1915.

- KARCHORON et ELLIS. — Pathologie of bronchial asthma. *Amer Journal Med. Sc.* 1921, Vol. 161, Page 525.
- KOUNTZ et ALEXANDER. — Death from bronchial asthma. *Arch. Path a lab. Med.*, 1928, page 1003.
- JEZIERSKI. — Zur pathologie des asthma bron. *Deut arch f Kin Med.* 1906, t. 85, page 342.
- JOSUE et PAILLARD. — Un cas de bronchite muco-membraneuse. *Soc med. des Hôpitaux de Paris*, 1909, page 97.
- LEMIERRE, LÉON KINBERG. et LEVESQUE. — Un cas d'asthme mortel avec autopsie. *Presse médicale*, 1923, page 613.
- MILLERS (S. W). — Etude sur l'histologie normale et pathologique du poumon, *The Harvey Lectures*, 1924 25, série 20, page 42.
- MAC DONALD (I. G.). — Local and constitutional pathology of bronchial asthma *Ann. Int Med.* VI, 1932, page 253.
- MACKLIN CC. — La musculature des bronches et des poumons. *Physiologie Revue.* 1929, N° 9.
- MARCHAND F. — Beitr. z. Path. un pathol anat des bronchial asthma path. und allg. path. 1916, t. VI, page 251.
- MARCHAND F. — « Ein neuer fall von asthma br. mit anatomischer untersuchung » *Deut arch F. Klind Med.* Tome 127, page 184.
- MONKEBERG (J. C.). — Zur path anat des bronchial asthma Verhandl et dent path Gesellch t. 14 1909, page 179.

PESCATORI F. — Ric. sperina sulla patholog. delle éosinofilia. *Rivista di pathologia e clinica della tubercolosi*, 1930, f. IX.

POSSELT A. — « Zur vergleichenden Pathologie der Bronchite Fibrinosa und des Asthma bronchiale » (Prag. und Woch. 1899 N° 14, 46, 47, 48, 49, 50, 52. pages 181, 588, 590, 612, 622, 634, 645, 656.)

PAGEL W. — Zur Pathologie des asthma bronchiale (*Virchows arch.* 286, 1932 page 580).

PAULA F. — Über einen fall von asthma br. und tod in anfall. *Méd. Kliniè.* N° 47, 1929

C. RIEHL. — Makroskopische asthma spirallen *Munch. med. Woch.*, 1906, N° 46, et 47, page 2240 et 2303 N° 1, page 23.

RACKEMANN. — Fatal asthma Boston *Med a surg. Journ.* 1926, page 231.

RIOPPELL (J. L.). — *Annales d'anat. pathol, med. chirurg.* Décembre 1933.

S. TAUBLICT. — Contribution à la connaissance et à la thérapeutique de l'asthme. *M. m.W.* 1913, t. 60, page 113.

SCHMIDT. — Beitr sur kenntnis des sputums, ins besondere des asthmatischen und zur Pathologie des asthma Bronchiale. *Zeitschr. of Klin Med*, 20 p. 476. 1892.

SCHLECHT. — Eosinophile expérimentale. *Arch f. exp Path. au. Pharm.* 1912, Tome 67.

SCHLECH et SCWENKER. — Rapports entre les éosinophiles et l'anaphylaxie. *Deut arch f Klin Med*, 1912, Tome 108, Page 405.

SALEKER. — M. m. W. 1907, page 358.

STENBERG (B.) et FIGLEY. (K. D.). — Pathology of asthma
bacterial allergic and bacterial types based, on auto-
psy matériel.

WALTZER M. — Asthma and Hay Fever in theory and pra-
tice 2 éme partie de coca AF WALZER M. ET THO-
MMEN A CHARLES C THOMAS Publischer 1931.
SPRINGFIELD (illinois) page 117.

WRIGHT. — Death from bronchial asthma *J. L. A. M. A.*
1930, page 1218.

HOWARD M. HUBERT et C. GARDNER WARNER. — Fatal
asthma, *J. of. the A. M. A.*, tome 104, N° 17 p. 1469/
1472, 27 avril 1935.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

115